

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 乙第 2296 号

## Assembly of the cochlear gap junction macromolecular complex requires Connexin26

(コネキシン 26 による蝸牛ギャップ結合巨大分子複合体の集積)

神谷 和作 (かみや かずさく)

博士 (医学)

### 論文内容の要旨

コネキシン (Cx) 26 をコードする Gjb2 遺伝子は世界で最も発生頻度の高い遺伝性難聴の原因遺伝子として知られている。Cx26 変異による難聴分子病態は、これまでギャップ結合の生理的機能欠損によるイオン輸送障害のみが第一次的な原因であると論じられてきた。しかし蝸牛の Cx26 発現細胞は機能代替が可能なコネキシン 30 (Cx30) の発現量も豊富であり、なぜ Cx26 の変異や欠損の際に同細胞で発現する他のコネキシンが機能を代替しないのかは不明であった。さらに最近、Cx30 の欠損による聴覚障害を Cx26 過剰発現で機能回復させることは可能だが、Cx26 欠損は Cx30 過剰発現で代償することができないことが報告され、この疾患がギャップ結合の生理的機能低下のみに起因しているのではないことが示されている。

本研究において我々は臨床において大別される二種類の Cx26 変異 (優性および劣性遺伝型) を持つ難聴モデル動物によりギャップ結合プラーク (GJP) の形成変化を詳細に解析した。通常蝸牛コルチ器周囲支持細胞 (特に内溝細胞、境界細胞など) において主に Cx26 および Cx30 で構成される巨大平面状の GJP を形成するが、二種類の Cx26 変異難聴モデルは、ともに GJP が Cx30 を含む多数の顆粒状小プラークに分散する劇的な変化を示した。この巨大分子複合体の崩壊は胎生期に開始し、同疾患の最初期の分子構造変化であると考えられる。超微形態観察および生化学的解析ではギャップ結合周囲における過剰なエンドサイトーシスが同分子構造変化に関与していることが示唆された。本研究によりコネキシン変異を持つ遺伝性難聴における全く新しい分子病態が示された。